

结直肠癌 HER2 及 Ki-67 表达的关系及预后因素分析*

孙旭凌¹, 申 婧², 黄桂林¹, 李豫江¹, 李志刚^{1△}

(石河子大学医学院第一附属医院:1. 普外二科;2. 神经内科, 新疆石河子 832008)

[摘要] **目的** 探讨人表皮生长因子受体 2(HER2)和细胞增殖核抗原(Ki-67)在结直肠癌发病机制中的作用及其对患者预后的影响。**方法** 应用免疫组织化学法检测 71 例结直肠癌组织和 30 例癌旁正常组织中 HER2、Ki-67 的表达情况,分析其表达与临床病理特征及预后的关系。**结果** HER2 在癌组织中阳性表达率(32.4%)高于癌旁组织(10.0%),Ki-67 在癌组织中阳性表达率(85.9%)高于癌旁组织(6.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。HER2 表达与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 分期有关($P<0.05$);Ki-67 表达与肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 分期有关($P<0.05$)。HER2、Ki-67 在结直肠癌组织中表达呈正相关($r=0.515, P=0.001$)。HER2 阳性患者和阴性患者术后 5 年无病生存率分别为 48.4%、80.8%,差异有统计学意义($P<0.05$);Ki-67 高表达患者和低表达患者术后 5 年无病生存率分别为 56.5%、85.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。HER2 阳性患者和阴性患者术后 5 年生存率分别为 60.9%、80.8%,差异有统计学意义($P<0.05$);Ki-67 高表达患者和低表达患者术后 5 年生存率分别为 63.9%、85.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析显示,肿瘤分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移、转移淋巴结数目、TNM 分期、HER2 和 Ki-67 表达情况与患者的预后均有关($P<0.05$)。Cox 多因素分析结果显示,浸润深度、TNM 分期为影响患者预后的独立因素。**结论** 在结直肠癌发生、发展过程中伴随着 HER2 和 Ki-67 的表达,HER2 和 Ki-67 阳性者 5 年无病生存率及 5 年生存率明显降低。

[关键词] 结直肠肿瘤;Ki-67 抗原;表皮生长因子;人表皮生长因子受体 2;预后

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)12-1610-06

Relationship between HER2 and Ki-67 expression in colorectal cancer and prognostic factors analysis*

SUN Xuling¹, SHEN Jing², HUANG Guilin¹, LI Yujiang¹, LI Zhigang^{1△}

(1. Second Department of General Surgery;2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi, the Xinjiang Uygur Autonomous Region 832008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of HER2 and Ki-67 in colorectal cancer pathogenesis and their influence on the prognosis in the patients with colorectal cancer. **Methods** The expressions of HER2 and Ki-67 proteins in colorectal cancer tissues from 71 cases of colorectal cancer and 30 cases of para-cancerous normal tissues were detected by using the immunohistochemistry. The expressions of HER2, Ki-67 and their clinicopathological parameters and prognostic significance were also analyzed. **Results** The positive expression rate of HER2 in colorectal cancer tissue (32.4%) was higher than that in para-cancerous normal tissues (10.0%);the positive expression rate of Ki-67 in colorectal cancer tissue (85.9%) was significantly higher than that in para-cancerous normal tissues (6.7%),the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of HER2 in colorectal cancer tissues was correlated with tumor differentiation degree, lymph node metastasis, number of lymph node metastasis and TNM staging ($P<0.05$). The expression of Ki-67 in colorectal cancer tissues was correlated with infiltration depth, lymph node metastasis, number of lymph node metastasis and TNM staging ($P<0.05$). HER2 in colorectal cancer tissues was positively correlated with Ki-67 ($r=0.515, P=0.001$). The 5-year disease-free survival rates in the HER2 positive group and the HER2 negative group were 48.4% and 80.8%,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The 5-year disease-free survival rates in the Ki-67 high expression group and the Ki-67 low expression group were 56.5% and 85.5%,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The 5-year survival rate in the HER2 positive group and the HER2 negative group were 60.9% and 85.5%,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The 5-year survival rate in the Ki-67 high expression group and the Ki-67 low expression group were

* 基金项目:新疆生产建设兵团卫生科技项目(2013322)。 作者简介:孙旭凌(1984—),主治医师,在读博士,主要从事恶性肿瘤信号传导机制方面研究。 △ 通信作者,E-mail:lizhigang.dyx@163.com。

63.9% and 85.5%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The single factor analysis showed that tumor differentiation degree, infiltration depth, lymph node metastasis, number of lymph node metastasis, TNM staging, the expressions of HER2 and Ki-67 were related with prognosis in the patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). The Cox multivariate analysis results showed that tumor infiltration depth and TMN staging were the independent factors affecting prognosis in the patients with colorectal cancer. **Conclusion** The expressions of HER2 and Ki-67 are associated with the development of colorectal cancer. The 5-year disease-free survival rate and the 5-year survival rate in the patients with HER2 and Ki-67 positive become significantly decreased.

[Key words] colorectal neoplasms; ki-67 antigen; epidermal growth factor; HER2; prognosis

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一。从 2000 年到 2011 年,我国结直肠癌发病率及年龄标准化发病率显著上升^[1]。人表皮生长因子受体 2(HER2)是人类原癌基因之一,对结直肠癌细胞生长和生存有着重要的调节作用。细胞增殖核抗原(Ki-67)是具有代表性的增殖抗原之一,与肿瘤的增殖、转移相关。本研究通过比较结直肠癌患者中 HER2 和 Ki-67 的表达情况,观察其与临床病理特征的关系,探讨二者的相关性以及对预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1—12 月本院结直肠癌患者石蜡病理标本 71 例。所有患者术前均未经过化疗,其中有 5 例术前肝转移,1 例肺转移。患者中男 33 例,女 38 例;年龄 34~79 岁,中位年龄 62 岁;右半结肠癌 11 例,横结肠 2 例,左半结肠癌 18 例,直肠癌 39 例,多发癌(降结肠+低位直肠癌)1 例;高分化 5 例,中分化 56 例,低分化 10 例; T_1 期 3 例, T_2 期 23 例, T_3 期 22 例, T_4 期 23 例;无淋巴结转移 47 例,淋巴结转移 24 例(12 例 N_1 ,12 例 N_2);I 期 19 例,II 期 26 例,III 期 20 例,IV 期 6 例。同时选择 30 例距肿瘤大于 5 cm 的癌旁正常组织作为对照。

1.2 方法

1.2.1 试剂与方法 兔抗人 HER2 单克隆抗体和鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。采用免疫组织化学 SP 法,标本切片,脱蜡、水化,经 0.3% H_2O_2 消化内源性过氧化物酶后,再高压抗原修复,一抗、二抗、三抗作用后,用二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,脱水透明,中性树脂封片,镜下观察。

1.2.2 结果判定 由两名高级职称医师进行读片。Ki-67 以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性,HER2 阳性表达以细胞膜出现棕黄色颗粒为准。(1)HER2 参照美国临床肿瘤协会提出的 HER2 检测指南^[2]。(一):肿瘤细胞没有染色或少于 10% 细胞膜染色;(+):>10% 细胞有不完整的胞膜染色;(2+):>10% 细胞有完整的但较弱的胞膜染色;(3+):>30% 细胞有完整的较强的胞膜染色。(2)Ki-67 按阳性细胞所占比例数分类如下。(一): $\leq 10\%$, (+):11%~24%, (2+):>24%~50%, (3+):>50%。上述结果(一)归为阴性表达组,(+),(2+),(3+)归

为阳性表达组。本研究 71 例结直肠癌组织中 Ki-67 阳性表达率高,从 5% 到 95%,不服从正态分布,中位数 75%,以此将 Ki-67 分为高表达、低表达组。

1.2.3 随访 术后采用电话及入户方式进行随访,起点为手术日,终点为患者出现死亡、失访或至截止时间(2015 年 12 月 30 日),随访结束时,获得完整随访资料 69 例,随访率为 97.1%。18 例患者死亡,其中 15 例死于癌转移,2 例死于心梗,1 例死于肝硬化。术前肝转移的 4 例患者中 3 例死亡,1 例带瘤生存。术后出现转移的患者有 9 例,其中 5 例肝转移,3 例肺转移,1 例骨转移。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计学处理,计数资料的比较用 χ^2 检验,相关性采用 Spearman 相关性分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Longrank 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HER2、Ki-67 在结直肠癌组织和癌旁组织的表达 HER2 结直肠癌组织阳性表达率为 32.4% (23/71),高于癌旁组织的 10.0% (3/30),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.533, P = 0.019$)。Ki-67 在结直肠癌组织阳性表达率为 85.9% (61/71),高于癌旁组织的 6.7% (2/30),两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 56.437, P = 0.001$),见图 1、2。

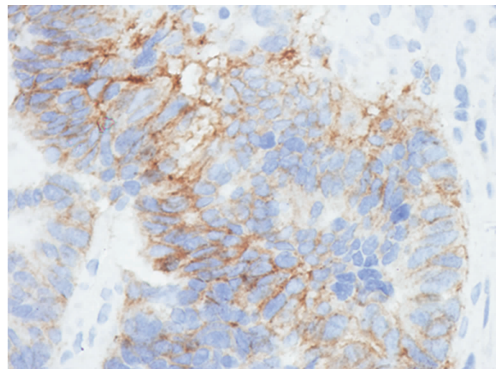


图 1 HER2 在结直肠癌组织的阳性表达($\times 400$)

2.2 HER2、Ki-67 的表达与结直肠癌临床病理特征的关系及两者相关性 71 例结直肠癌组织中,HER2 阳性表达与分化程度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 分期有关($P < 0.05$),而与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度无关($P > 0.05$)。Ki-67

表达与肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 分期有关($P < 0.05$),而与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度无关($P > 0.05$),见表 1。HER2、Ki-67 在结直肠癌组织中表达呈正相关($r = 0.515, P = 0.001$)。

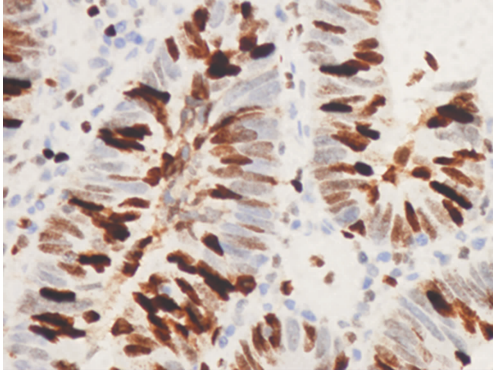


图 2 Ki-67 在结直肠癌组织的阳性表达($\times 400$)

2.3 HER2、Ki-67 的表达水平与结直肠癌患者术后

5 年无病生存率、5 年生存率的关系 HER2 阳性患者和阴性患者术后 5 年无病生存率分别为 48.4%、80.8%,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.932, P < 0.05$); Ki-67 高表达患者和低表达患者术后 5 年无病生存率分别为 56.5%、85.5%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.747, P < 0.05$)。

HER2 阳性患者和阴性患者术后 5 年生存率分别为 60.9%、80.8%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.762, P < 0.05$); Ki-67 高表达患者和低表达患者术后 5 年生存率分别为 63.9%、85.5%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.020, P < 0.05$)。

单因素分析显示,肿瘤分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移、转移淋巴结数目、TNM 分期、HER2 和 Ki-67 表达情况与患者的预后均有关($P < 0.05$),见表 2、图 3~6。

表 1 HER2、Ki-67 的表达与结直肠癌临床病理特征的关系(n)

床病理特征	n	HER2		χ^2	P	Ki-67		χ^2	P
		阴性	阳性			低表达	高表达		
性别				0.025	0.875			0.680	0.410
男	33	22	11			18	15		
女	38	26	12			17	21		
年龄(岁)				0.021	0.885			0.739	0.390
<60	30	20	10			13	17		
≥ 60	41	28	13			22	19		
肿瘤部位				0.858	0.651			1.918	0.383
结肠	31	22	9			17	14		
直肠	39	25	14			17	22		
结肠+直肠	1	1	0			1	0		
肿瘤大小(cm)				0.113	0.737			2.386	0.122
<5	36	25	21			21	15		
≥ 5	35	23	12			14	21		
分化程度									
高分化	5	5	0	18.946	0.001	4	1	3.387	0.184
中分化	56	42	14			28	28		
低分化	10	1	9			3	7		
浸润深度				5.134	0.162			9.578	0.023
T ₁	3	3	0			2	1		
T ₂	23	18	5			17	6		
T ₃	22	15	7			7	15		
T ₄	23	12	11			9	14		
淋巴结转移				11.138	0.001			5.877	0.015
无	47	38	9			28	19		
有	24	10	14			7	17		
淋巴结转移数(个)				11.318	0.004			7.377	0.025
0	47	38	9			28	19		
1~3	12	5	7			2	10		
≥ 4	12	5	7			5	7		
TNM 分期				19.192	0.001			17.493	0.001
I	19	18	1			17	2		
II	26	20	6			9	17		
III	20	9	11			6	14		
IV	6	1	5			3	3		

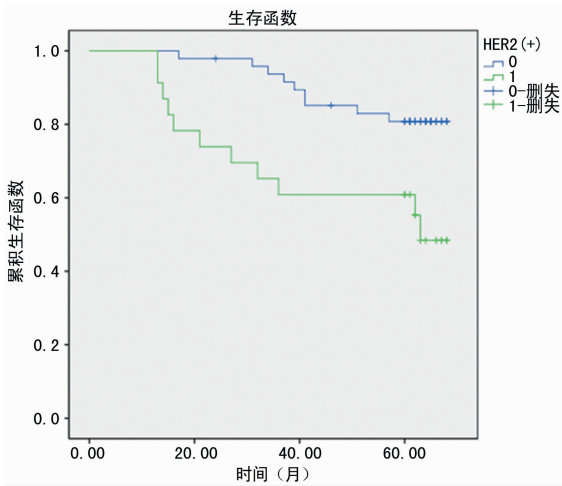


图 3 HER2 阳性患者 5 年无病生存曲线

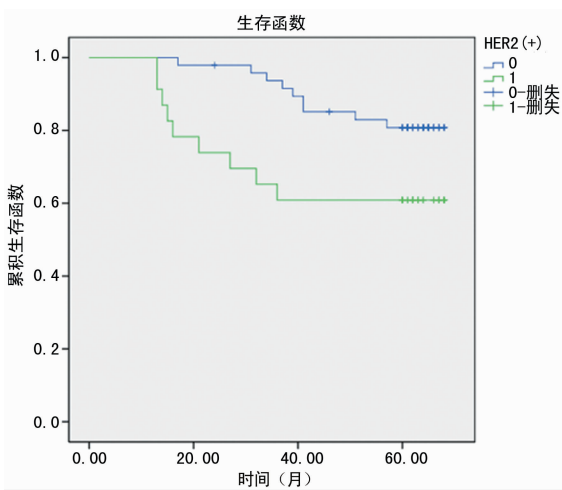


图 4 HER2 阳性患者 5 年生存曲线

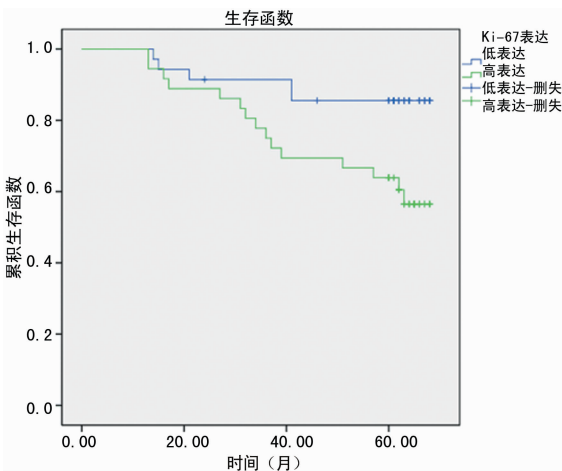


图 5 Ki-67 阳性患者 5 年无病生存曲线

表 2 结直肠癌患者预后影响因素的单因素分析结果

临床病理特征	n	生存率(%)	χ^2	P
性别			0.165	0.684
男	33	72.1		
女	38	76.3		
年龄(岁)			1.931	0.165
<60	30	65.6		

续表 2 结直肠癌患者预后影响因素的单因素分析结果

临床病理特征	n	生存率(%)	χ^2	P
≥ 60	41	80.5		
肿瘤部位			2.319	0.314
结肠	31	73.7		
直肠	39	76.8		
结肠+直肠	1	0		
肿瘤大小(cm)			0.550	0.459
<5	36	77.1		
≥ 5	35	71.4		
分化程度			14.308	0.001
高分化	5	100.0		
中分化	56	78.2		
低分化	10	40.0		
浸润深度			9.308	0.025
T ₂	23	90.7		
T ₃	22	72.7		
T ₄	23	56.5		
淋巴结转移			8.041	0.005
无	47	84.9		
有	24	54.2		
淋巴结转移数(个)			14.092	0.001
0	47	84.9		
1~3	12	75.0		
≥ 4	12	33.3		
TNM 分期			30.692	0.001
II	26	80.8		
III	20	60.0		
III	6	16.7		
HER2			4.762	0.029
阴性	48	80.8		
阳性	23	60.9		
Ki-67			4.020	0.043
低表达	35	85.5		
高表达	36	63.9		

2.4 Cox 模型分析影响结直肠癌患者预后的因素

Cox 多因素分析结果显示, TNM 分期、浸润深度为影响患者预后的独立因素, 见表 3。

表 3 结直肠癌患者预后影响因素的 Cox 多因素回归分析结果

因素	β	SE	Wald	RR	95%CI	P
TNM	1.457	0.336	18.798	4.293	2.222~8.294	0.001
浸润深度	0.984	0.368	7.152	2.675	1.301~5.503	0.007

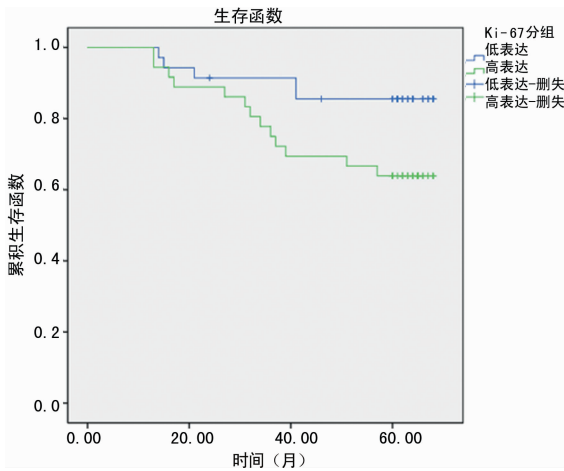


图 6 Ki-67 阳性患者 5 年生存曲线

3 讨 论

HER2 是癌基因 *erbB2* 的编码产物,相对分子量约为 185 KU,是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,属于表皮生长因子受体家族的成员,HER2 在肠癌中的临床意义尚存在争议。本研究结果显示,HER2 结直肠癌组织阳性表达率为 32.4% (23/71),高于癌旁组织的 10.0% (3/30),差异有统计学意义。本研究的阳性率低于张凯等^[3]研究报道的 62.5% (35/56),而高于吕洋等^[4]、KOUNTOURAKIS 等^[5]研究报道的阳性率(不到 5%)。之所以报道的比例有差异,可能原因如下:(1)有的学者把 HER2 膜表达蛋白标准加上了细胞质阳性表达后导致比例过高;(2)由于样本量的不同及结果判定标准和方法的差异所造成的。本研究显示 HER2 阳性表达与分化程度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 有关,HER2 阳性组 5 年无病生存率、5 年生存率均低于阴性组,与王琼等^[6]研究结果相似,该研究报道 HER2 阳性淋巴结转移者的表达率明显高于无淋巴结转移者。邓巍等^[7]研究发现结直肠癌 HER2 过表达与肿瘤细胞的分化程度及病理分期密切相关,HER2 过表达患者的 10 年生存率明显降低。分析本课题结果,HER2 过表达的结直肠癌侵袭力增强、生存率降低的原因,可能与 HER2 能通过启动多种转移相关机制而增加转移能力有关,包括细胞迁移率、体外侵袭力、IV 型胶原酶活性,影响黏附分子如上皮细胞钙黏蛋白合成等,进而刺激癌细胞增长,侵袭性增加,复发和转移相对较快^[8-9]。

Ki-67 是具有代表性、应用广泛的增殖抗原之一,在细胞周期各期中,其表达受到高度准确的调控,与肿瘤的增殖、转移呈正相关^[10]。OKIMURA 等^[11]研究发现 Ki-67 与细胞黏附分子 CD44s、CD44v6 等在胰腺乳突黏液腺癌及相关浸润性癌中的表达具有相关性。本课题结果显示 Ki-67 在结直肠癌组织阳性表

达率为 85.9% (61/71),高于癌旁组织的 6.7% (2/30),71 例结直肠癌组织中 Ki-67 阳性表达率极高,从 5.0% 到 95.0%,且不服从正态分布,中位数 75.0%,以此将 Ki-67 分为高表达、低表达组,其表达与肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目、TNM 分期有关。这与刘萍等^[12]、马海龙等^[13]研究结果类似,证实淋巴结转移数量越多、浸润程度越深, Ki-67 的阳性率越高。张晓雨等^[14]研究显示 Ki-67 阳性表达率为 90.9%,Ki-67 平均值为 (37.47 ± 25.14)%,以此为界,分为高表达组和低表达组,高表达组生存率低于低表达组,支持此观点的还有史汉蒙等^[15]学者,此结果和本研究一致。在本研究中,Ki-67 高表达组和低表达组术后 5 年生存率分别为 63.9%、85.5%,差异有统计学意义。本研究证实 HER2 与 Ki-67 呈正相关,共同促进肿瘤生长,究其原因,与两者的作用机制密不可分,当 HER2 蛋白过表达时,HER2 异源二聚体形成数目增加,导致细胞内酪氨酸激酶蛋白活化,发生酪氨酸自身磷酸化,激活多种信号传导途径,如磷脂酶 C(PLC)、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,引发瀑布式连锁反应,信号传导经细胞膜、细胞间质至细胞核,进而激活基因、促进 Ki-67 的活化,导致细胞的增殖,调控细胞周期引起肿瘤的迅速生长。目前 HER2 和 Ki-67 在乳腺癌有重要作用,Ki-67 的 14.0% 值是乳腺癌基因分型的重要临界值^[16],针对 HER2 的生物靶向治疗已成为个体化治疗的首选方案。而现在对于 HER2 在结直肠癌中的重要性也逐步得到专家认为,有报道显示结直肠癌 HER2 也与抗 EGFR 治疗的耐药相关,约 5% 的 K-ras 野生型晚期结直肠癌患者中 HER2 高表达,这些患者均对西妥昔单抗原发耐药,给这些患者拉帕替尼联合曲妥珠单抗的双重 HER2 抑制治疗,有效率达 34.7%^[17]。这也为今后的结直肠癌的临床工作提供新的思路,可以把 HER2 和 Ki-67 作用评估及治疗结直肠癌的重要靶点。

本课题在进行 Cox 多因素分析分析时发现,HER2 和 Ki-67 并不是结直肠癌的独立危险因素,原因可能是两者的阳性判定标准目前尚无统一,这还需进一步研究及验证。

参考文献

- [1] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2): 115-132.
- [2] WOLFF A C,HAMMOND M E,SCHWARTZ J N,et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer[J]. J Clin

- Oncol, 2007, 25(1): 118-145.
- [3] 张凯, 王中义, David Z, 等. HER2 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 5(10): 1407-1409.
- [4] 吕洋, 赵坡. 分化抑制因子 2 和表皮生长因子受体及人类表皮生长因子受体 2 在结直肠癌组织中的表达及其意义[J]. 中华普通外科杂志, 2008, 23(2): 104-107.
- [5] KOUNTOURAKIS P, PAVLAKIS K, PSYRRI A, et al. Clinicopathologic significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas[J]. Cancer J, 2006, 12(3): 229-236.
- [6] 王琼, 袁静, 吕亚莉, 等. 结直肠癌中的 HER-2, EGFR 和 Ki-67 的蛋白表达及其临床病理学意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(10): 2589-2593.
- [7] 邓巍, 董卫国, 詹娜, 等. 结直肠癌组织 HER-2 蛋白表达及临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(1): 24-27.
- [8] BERTOTTI A, MIGLIARDI G, GALIMI F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts xenopatient identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. Cancer Discov, 2011, 1(6): 508-523.
- [9] MOJARAD E N, KUPPEN P J. HER2 and immunotherapy using monoclonal antibodies in colorectal cancer[J]. Immunotherapy, 2013, 5(12): 1267-1269.
- [10] WANG D, PATIL S, LI W, et al. Activation of the TGF α autocrine loop is downstream of IGF-I receptor activation during mitogenesis in growth factor dependent human colon carcinoma cells[J]. Oncogene, 2002, 21(18): 2785-2796.
- [11] OKIMURA A, HIRANO H, NISHIGAMI T, et al. Immunohistochemical analyses of E-cadherin, beta-catenin, CD44s, and CD44v6 expressions, and Ki67 labeling index in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and associated invasive carcinomas[J]. Med Mol Morphol, 2009, 42(4): 222-229.
- [12] 刘萍, 肖秀丽, 龙汉安, 等. Ki67 和 P53 在大肠癌组织中表达的临床病理意义及其相关性探讨[J]. 泸州医学院学报, 2013, 36(6): 567-572.
- [13] 马海龙, 邱春丽, 邵志勇, 等. Ki67、p53 及 HER-2 在结直肠癌组织中表达的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(12): 1921-1924.
- [14] 张晓雨, 周建农, 张彤. Survivin、VEGF 及 Ki67 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(1): 35-38.
- [15] 史汉蒙, 司君利, 崔伟丽, 等. 肿瘤相关巨噬细胞计数、基质金属蛋白酶-2 及 Ki-67 的表达与结直肠癌预后的关系[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(6): 405-407.
- [16] 邵志敏, 徐兵河. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 716.
- [17] SIENA S, SARTORE-BIANCHI A, LONARDI S A, et al. Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): the HERA-CLES trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 33.

(收稿日期: 2017-09-26 修回日期: 2017-12-23)

(上接第 1609 页)

- [3] 林丹, 于卫华. 伤口、造口专科护士培训的效果评价[J]. 护理研究, 2011, 25(19): 1767-1769.
- [4] 雷丹. 基于柯式模型的重症医学专科护士培训效果评价指标体系构建[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [5] 刘明, 殷磊, 马敏燕, 等. 注册护士核心能力测评量表结构效度验证性因子分析[J]. 中华护理杂志, 2008, 43(3): 204-206.
- [6] 胡爱玲, 郑美春, 李伟娟. 现代伤口与肠造口临床护理实践[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 9-454.
- [7] 蒋琪霞, 郑美春. 伤口护理实践原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2-544.
- [8] 宁宁, 王雅琴, 陈佳丽, 等. 专科护士核心能力研究进展及其对伤口/造口专科护士核心能力构建的启示[J]. 护理学报, 2015, 22(15): 24-27.
- [9] 夏琪, 温贤秀. 伤口造口专科护士核心能力指标的研究进展[J]. 现代临床医学, 2016, 42(4): 313-317, 320.
- [10] 刘瑞玲, 刘瑞云. 肿瘤专科护士核心能力评价指标体系的构建[J]. 中国护理管理, 2014, 14(6): 575-579.
- [11] 尹诗, 姜冬九. 我国专科护士培养模式综述[J]. 护理学杂志, 2012, 27(7): 95-97.
- [12] 田海燕, 王斌全. 应用 Delphi 法构建 ICU 专科护士核心能力评价指标体系[J]. 中国医学创新, 2013, 10(16): 137-139.
- [13] 钟玉红, 林碧娟, 温桂梅, 等. 眼科专业护士岗位核心能力的分层培训[J]. 护理学杂志, 2015, 30(10): 77-79.
- [14] 陈妹金. 实施分层培训(进阶模式下)提高护士专业能力[J]. 心血管病防治知识, 2017(2): 120-122.
- [15] 徐园, 焦静, 曹晶, 等. 以核心能力为理论框架的新护士岗前培训[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(7): 860-863.
- [16] 李佩娜, 翁永彩. 手术室专科护士分层级核心能力培训效果分析[J]. 临床护理杂志, 2011, 10(4): 49-51.
- [17] 李莉, 王世武, 王传英, 等. 能级进阶模式在护士分层次培训中的实践与应用[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(24): 2968-2970.

(收稿日期: 2017-09-06 修回日期: 2017-12-25)